

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1.1. Le concept de « strain-assisted synthesis ».

La tension libérée lors du clivage des cyclopropanes (117 kJ/mole) et des cyclobutanes (109 kJ/mole) fait de ces fragments structuraux des « groupes pseudofonctionnels » manipulables chémosélectivement.¹ Ces groupements peuvent aisément subir des réactions d'ouverture ou d'expansion de cycles et sont dès lors fréquemment utilisés dans les synthèses. Le concept qui tire profit de la tension présente dans les petits cycles carbonés pour réaliser différentes fonctionnalisations porte le nom de "strain-assisted synthesis".

Les premiers exemples de synthèses faisant appel à ce concept ont été réalisés par Trost, qui a notamment appliqué cette stratégie à la synthèse d'un spirosesquiterpène, l'hinésol et d'une phéromone, le grandisol (Schéma 1).²

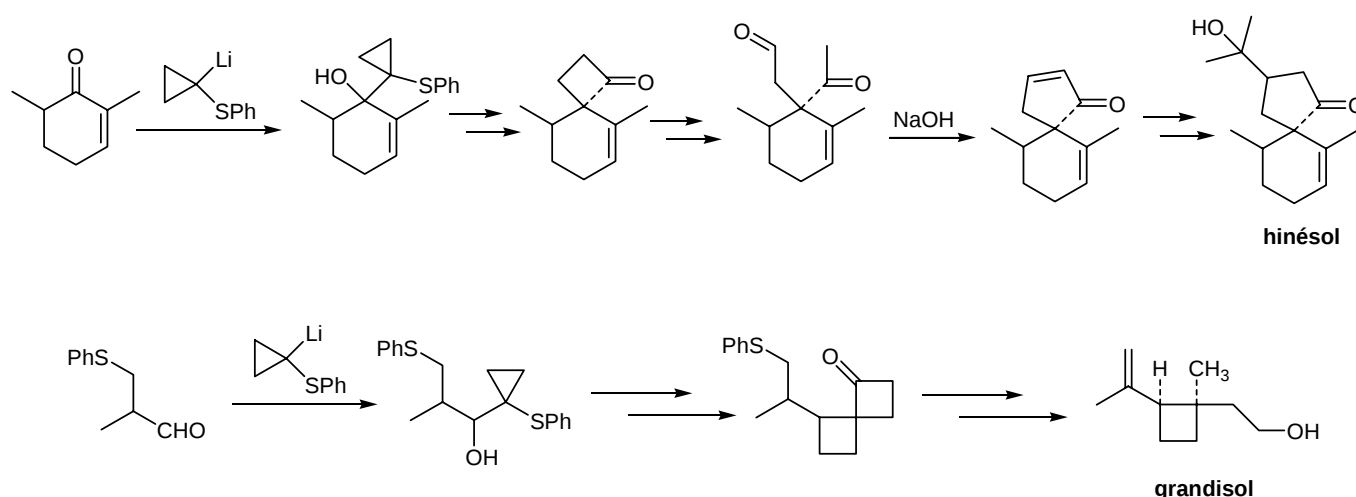


Schéma 1

D'autres exemples de fonctionnalisations se basant sur des réactions d'expansion de cyclobutanones en cyclopentanones ont été publiés par les groupes de Lriverend³, Greene⁴ et Knapp⁵ (Schéma 2). Pour une étude plus détaillée de la réactivité chimique des cyclobutanones, nous renvoyons le lecteur à la revue de D. Bellus et B. Ernst.⁶

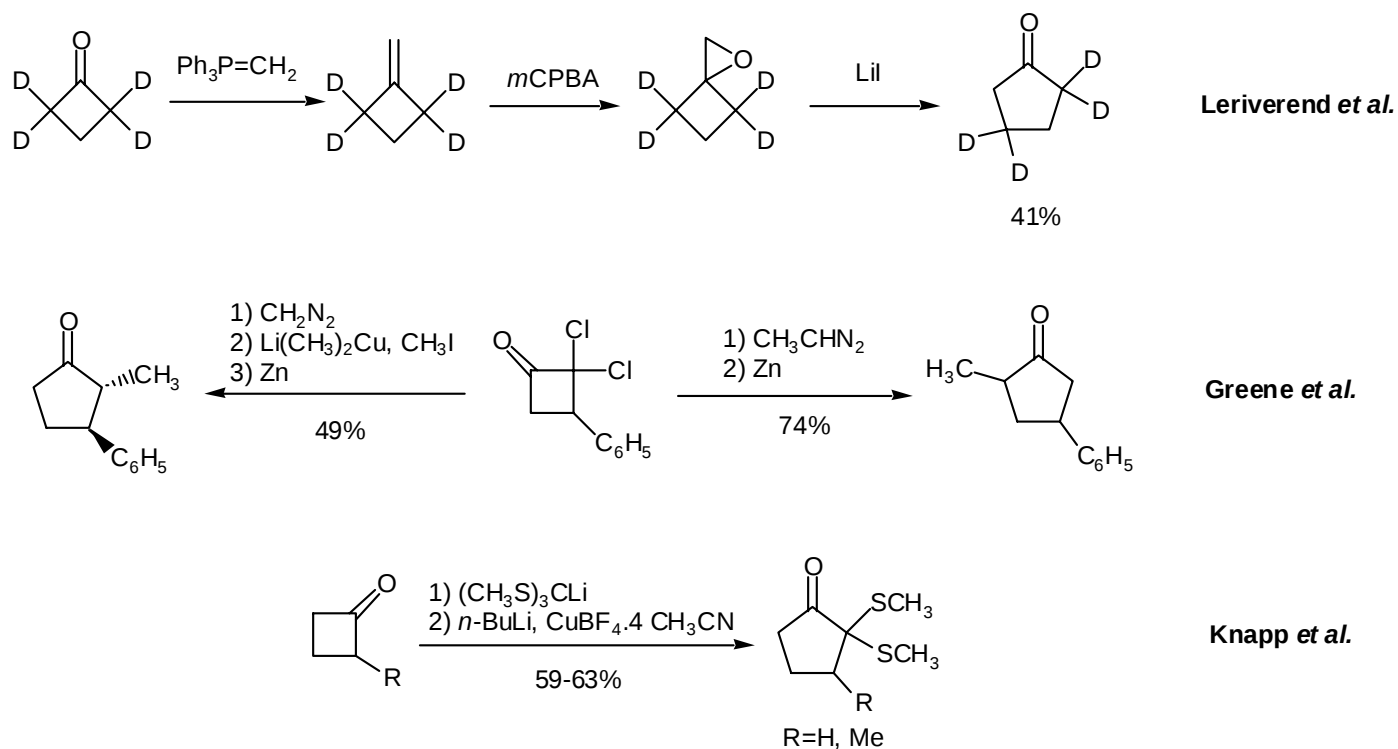


Schéma 2

Sur la base de ce même principe de « strain-assisted synthesis », notre laboratoire a mis au point: a) une méthode stéréosélective d'alkylation⁷ et d'acylation⁸ vicinales d'oléfines par clivage de cyclobutanones, obtenues par cycloaddition [2+2] d'un dérivé de cétène ou de cétène-iminium à l'étage d'oxydation approprié,

b) une méthode de cyclopentannélation asymétrique d'oléfines par une stratégie [2+2+1]^{9, 10} (Schéma 3).

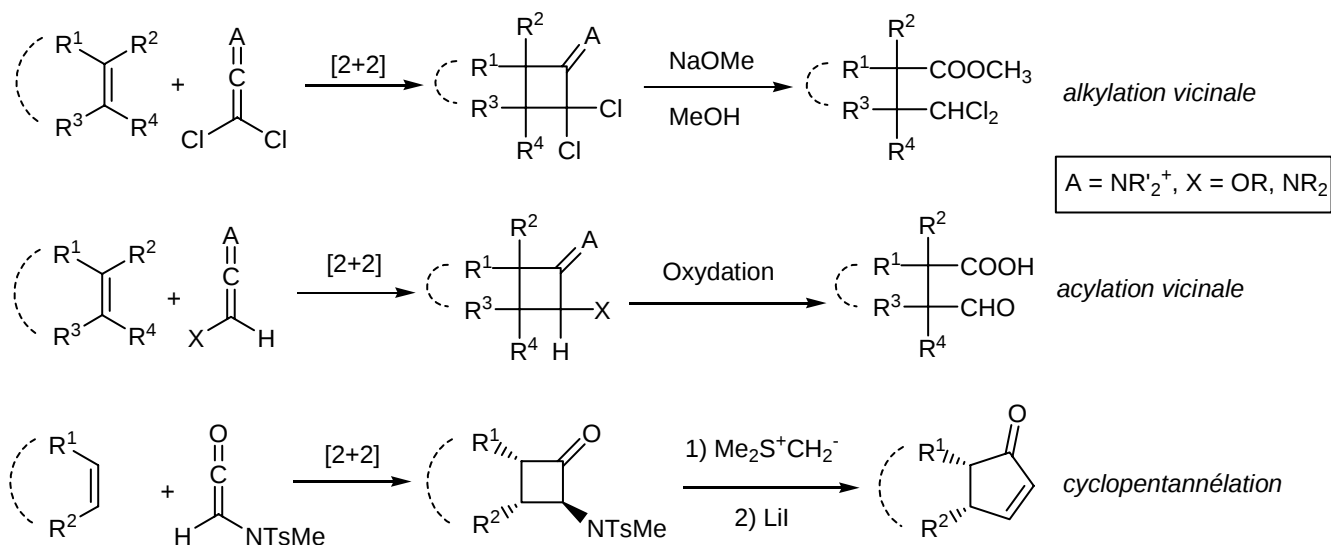
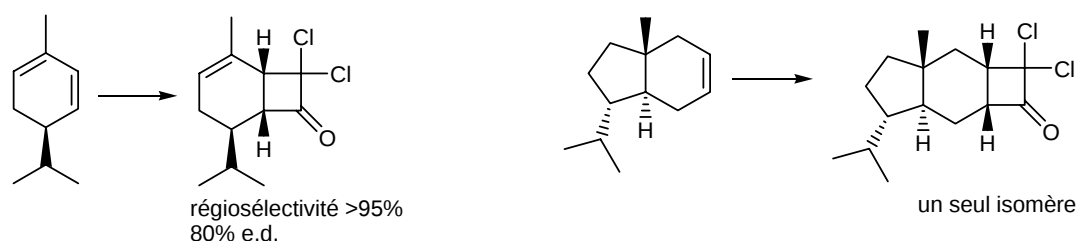


Schéma 3

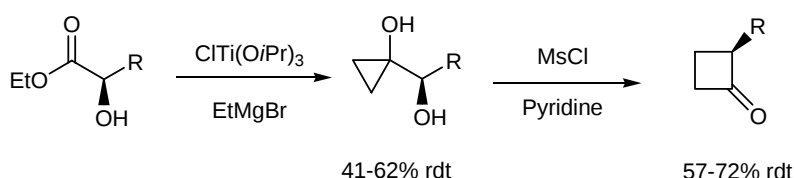
L'utilité de telles méthodes de synthèse repose bien entendu sur l'accessibilité des cycles à quatre chaîons. Il est également essentiel de pouvoir accéder à ces fragments sous forme énantiomériquement pure si l'on envisage de les utiliser comme synthons dans la synthèse de molécules énantiomériquement pures.

Les approches les plus utilisées pour obtenir des cyclobutanones énantiomériquement enrichies sont la cycloaddition [2+2] asymétrique d'un dérivé de cétène sur une oléfine, l'expansion cyclique des cyclopropanes énantiomériquement purs et la résolution de mélanges racémiques (Schéma 4).¹¹

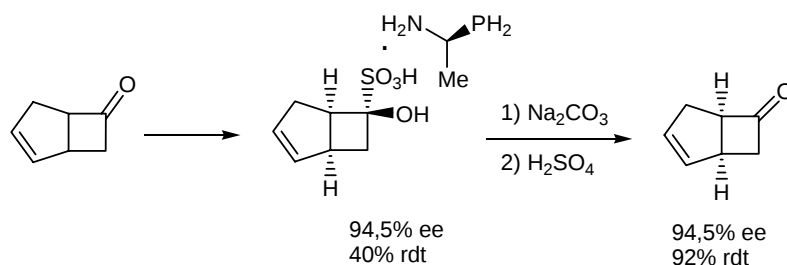


S. J. Danishefsky *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 6563

L. Paquette *et al.*, *Synthesis*, **1998**, 495



F. Sato, H. Urabe, S. Okamoto, *Chem. Rev.*, **2000**, 2835; S. Y. Cho, J. K. Cha, *Org. Letters*, **2000**, 1337.



H. Greuter, J. Dingwall, P. Martin, D. Bellus, *Helv. Chem. Acta*, **1981**, 64, 2812; E. Collington, C. J. Wallis, I. Waterhouse, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 3125; C. J. Wallis, EP-0074856A2, British Patent.

Schéma 4

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la cycloaddition [2+2] des dérivés de cétènes aux oléfines car cette méthode permet le contrôle de la régiochimie du cycloadduit de même que de la stéréochimie des différents substituants présents sur la cyclobutanone.

1.2. Accès aux cyclobutanones énantiomériquement pures.

1.2.1. Cycloadditions [2+2] intermoléculaires.

1.2.1.1. Cycloadditions [2+2] intermoléculaires des cétones aux oléfines et aux diènes.

La réaction de cycloaddition [2+2] entre un cétène et une oléfine, découverte par Staudinger¹², a fait l'objet de nombreuses recherches et est bien documentée dans la littérature.

Le groupe de Huisgen a notamment étudié les réactions d'addition des diphenyl- et diméthylcétènes aux oléfines.¹³ Cette réaction est régiospécifique (le carbone le plus nucléophile de l'oléfine est toujours attaché au carbone *sp* du cétène) et *cis*-stéréospécifique (la stéréochimie de l'oléfine de départ est conservée dans l'adduit). De plus, aucun adduit 1,4 n'est observé en présence de diène conjugué; la réaction est donc périclélective (Schéma 5). Malheureusement, ce type de cétènes est relativement peu réactif avec des oléfines non activées à température ordinaire.

Notre groupe a résolu ce problème de réactivité en utilisant des cétènes porteurs d'hétéroatomes en C₂, tels que, par exemple, le dichlorocétène. Ce composé est nettement plus réactif que les dialkylcétènes et réagit facilement à température ordinaire avec les oléfines non électrophiles et les diènes conjugués pour donner les dérivés de l' α,α' -dichlorocyclobutanone correspondante (Schéma 5).⁶

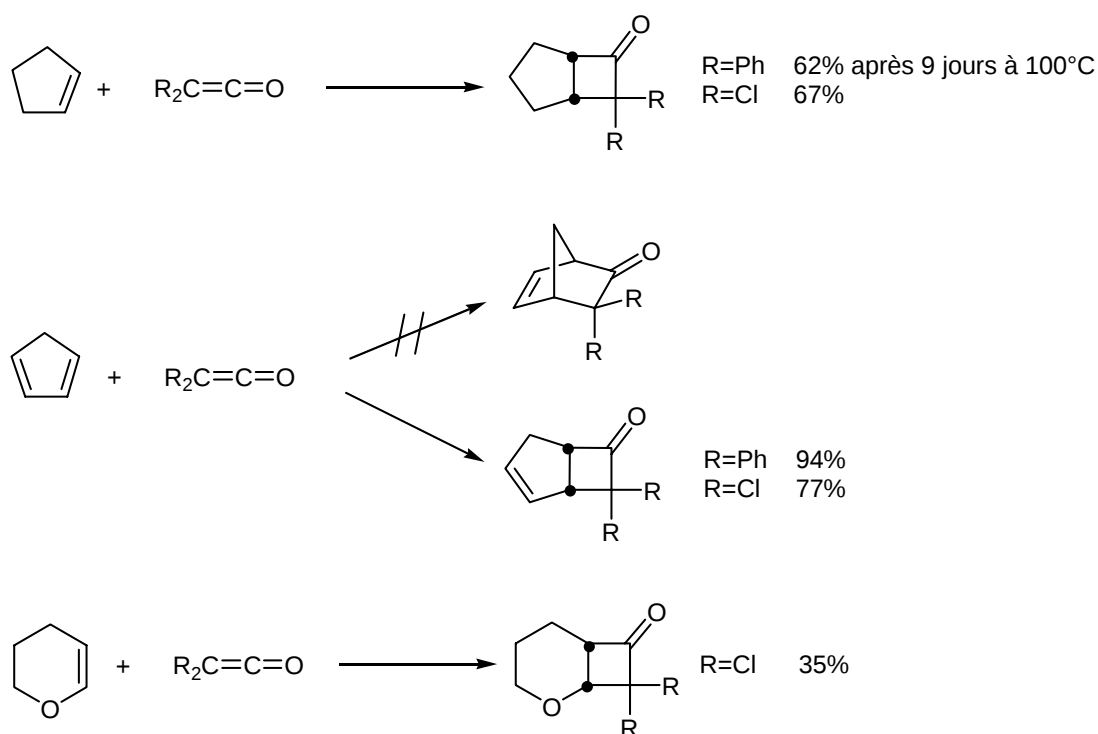


Schéma 5

D'un point de vue mécanistique, toutes les observations expérimentales s'expliquent par un mécanisme concerté, conséquence de la structure électronique inhabituelle des cétones.¹⁴ En effet, ces composés possèdent une orbitale HOMO haute en énergie, avec le coefficient le plus élevé en C₂, de même qu'une orbitale LUMO basse en énergie, avec le coefficient le plus élevé en C₁. Les cétones ont donc un caractère carbénoïde et se comportent comme un dipôle 1,2. Ce caractère ambiphilique leur permet d'initier simultanément des liaisons en C₁ et C₂ avec des oléfines, l'atome d'oxygène servant de relais entre les deux systèmes π orthogonaux (Schéma 7). Ceci implique que le cétène et l'oléfine s'approchent de façon orthogonale (Schéma 7).

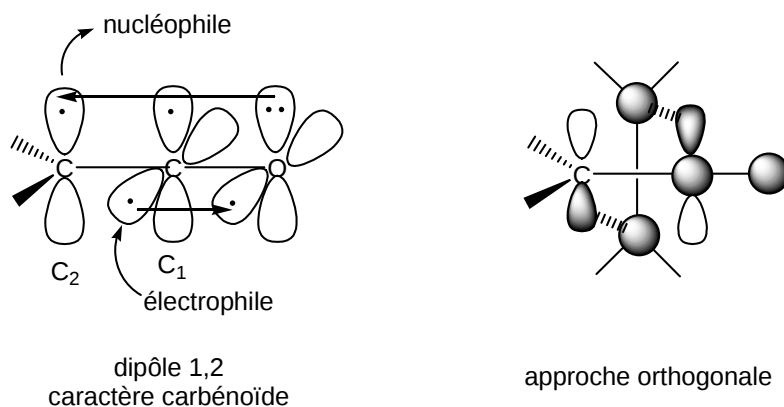


Schéma 7

Les réactions de cycloaddition [2+2] intermoléculaires asymétriques des cétènes aux oléfines ont également été étudiées. Un bon transfert de chiralité est parfois observé au départ d'oléfines chirales (Schéma 8).

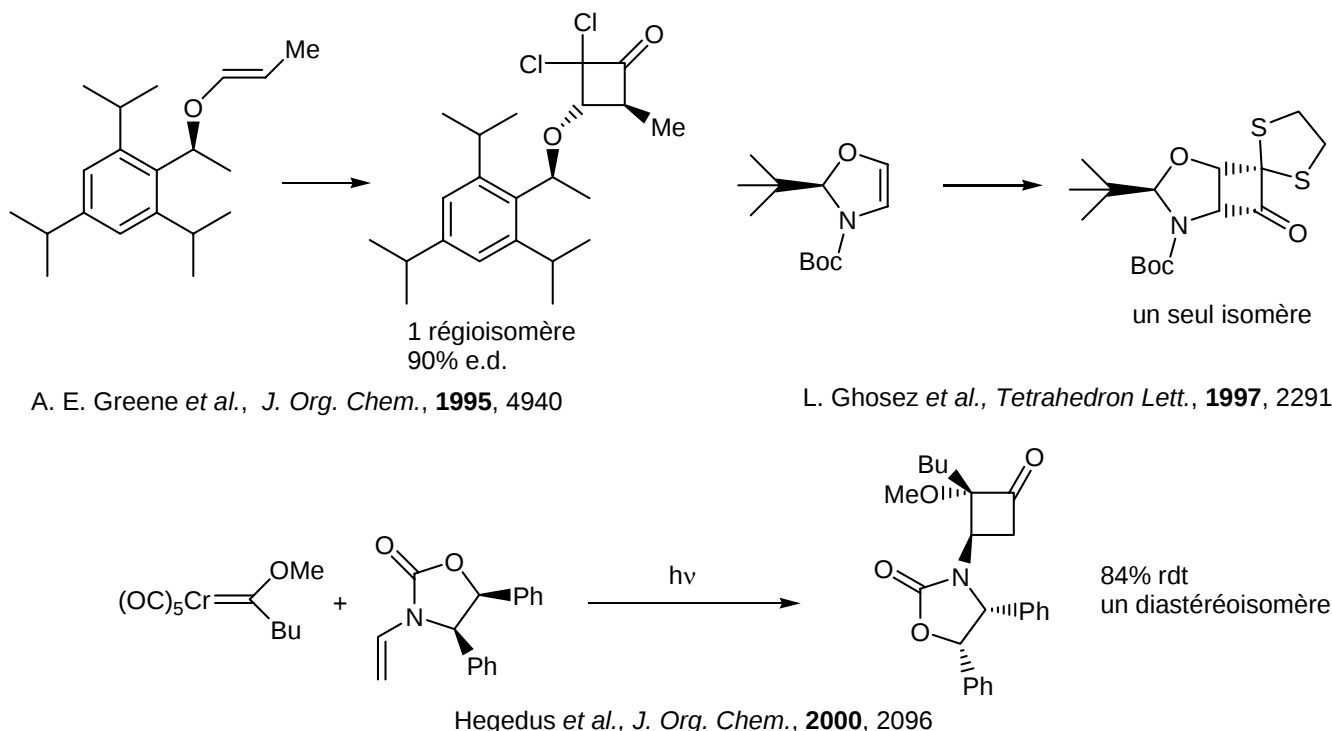


Schéma 8

Il est à noter que l'on observe parfois une inversion de régiochimie par rapport aux prédictions théoriques (Schéma 9).¹⁵

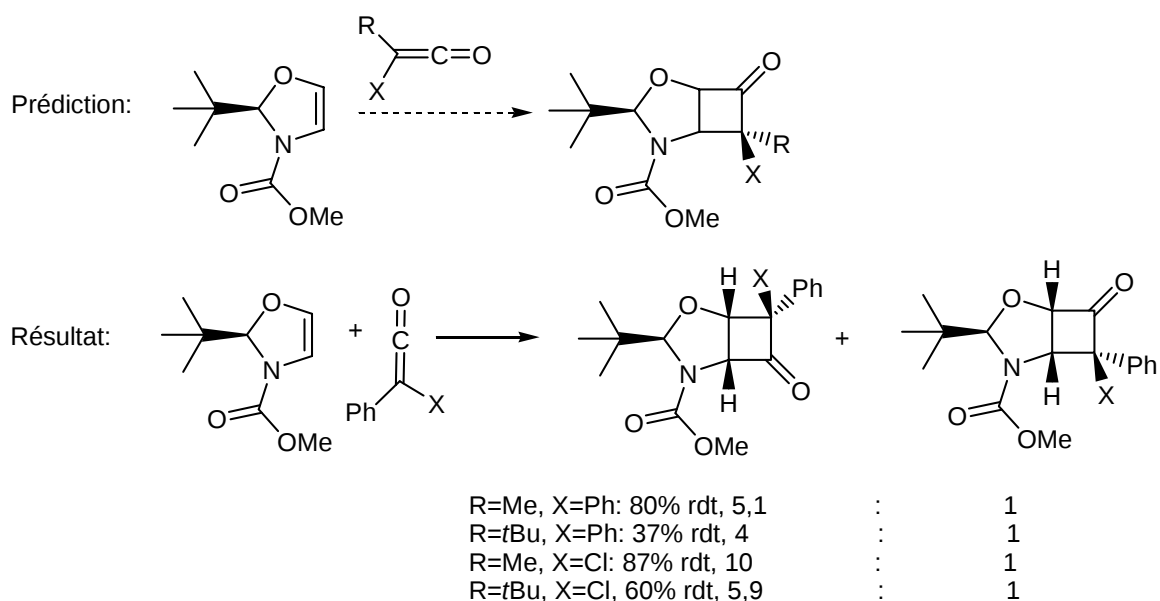


Schéma 9

Par contre, la cycloaddition de dérivés chiraux de cétènes à des oléfines prochirales conduit à de faibles sélectivités, sans doute parce que le centre chiral est trop éloigné pour pouvoir influencer l'approche de l'oléfine (Schéma 10).

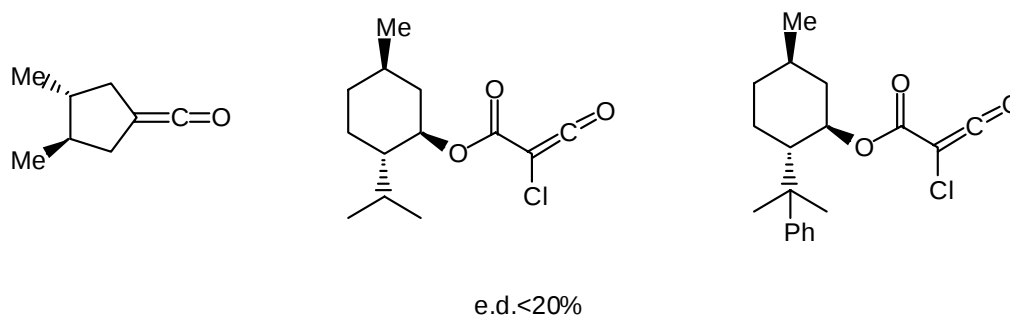
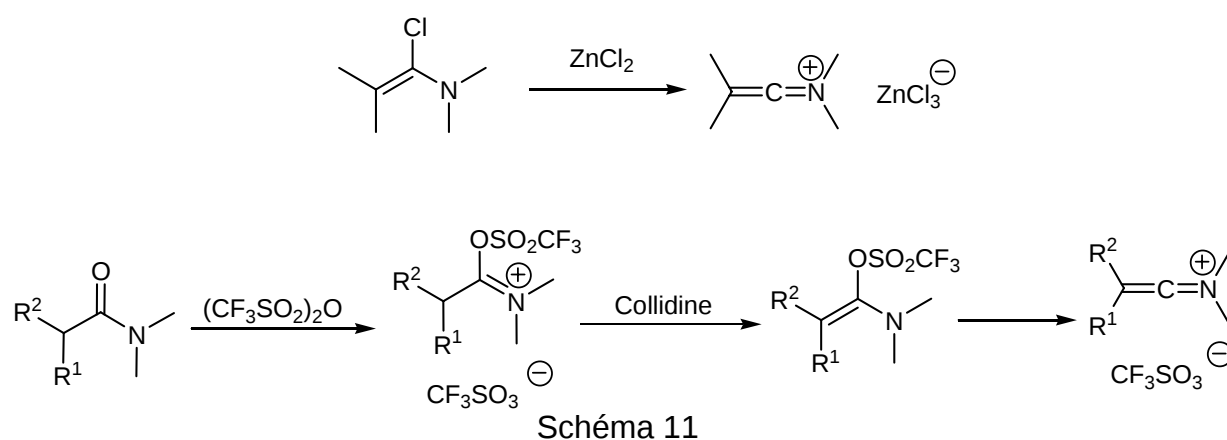


Schéma 10

Cette limitation a été surmontée par le développement, au sein de notre laboratoire, des sels de cétène-iminium.

1.2.1.2. Cycloadditions [2+2] intermoléculaires de sels de cétène-iminium aux oléfines et diènes conjugués.

Les sels de cétène-iminium sont formés *in situ* au départ des α -chloroénamines correspondantes en présence d'un acide de Lewis¹⁶ ou par acylation de l'amide tertiaire correspondant par l'anhydride triflique en présence de collidine¹⁷ (Schéma 11). La seconde méthode est à préférer à la première car elle convient aussi bien aux sels d'aldo- que de céto-cétène-iminium.



Les sels de cétène-iminium réagissent rapidement avec les oléfines et les diènes conjugués à température ambiante. La réaction avec les oléfines conduit au produit de cycloaddition [2+2] de façon régiospécifique.¹⁸ La réaction est stéréospécifique avec la cation tétraméthylcétène-iminium, mais on observe une inversion de configuration lors de la cycloaddition des cycloheptène, *cis*-cyclooctène, *cis*- et *trans*-butène et *cis*- β -méthylstyrène avec les sels de cétène-iminium dérivés de N-tosylsarcosinamides (Schéma 12).¹⁹

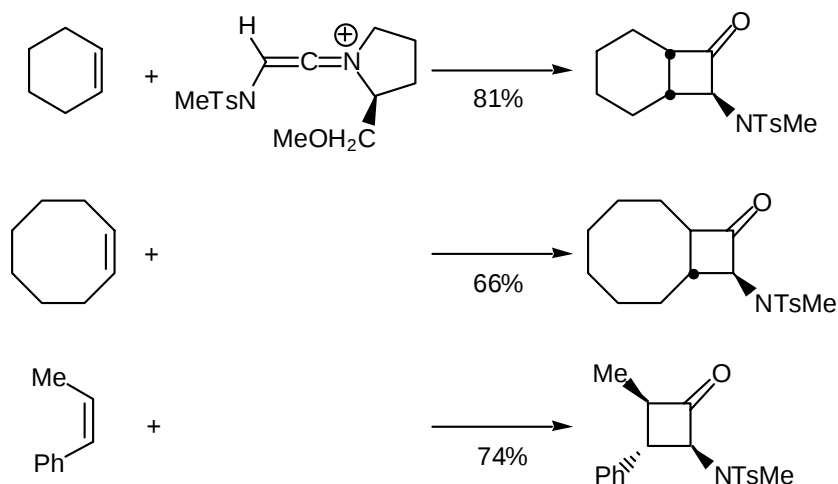
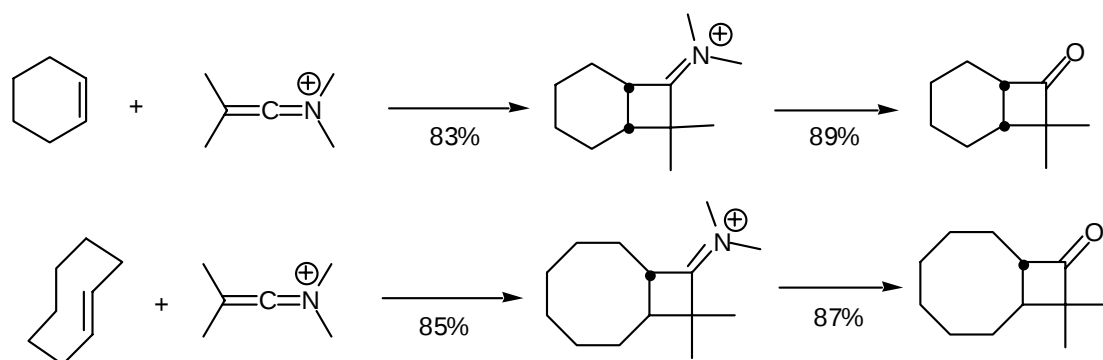


Schéma 12

En présence de diènes conjugués, la réaction se fait sur la double liaison la moins substituée. On forme en général le produit de cycloaddition [2+2], sauf en présence d'un diène de conformation *cis* fixée. Dans ce cas en effet, le cation cétène-iminium se comporte comme un allène et on forme le cycloadduit de Diels-Alder (Schéma 13).²⁰

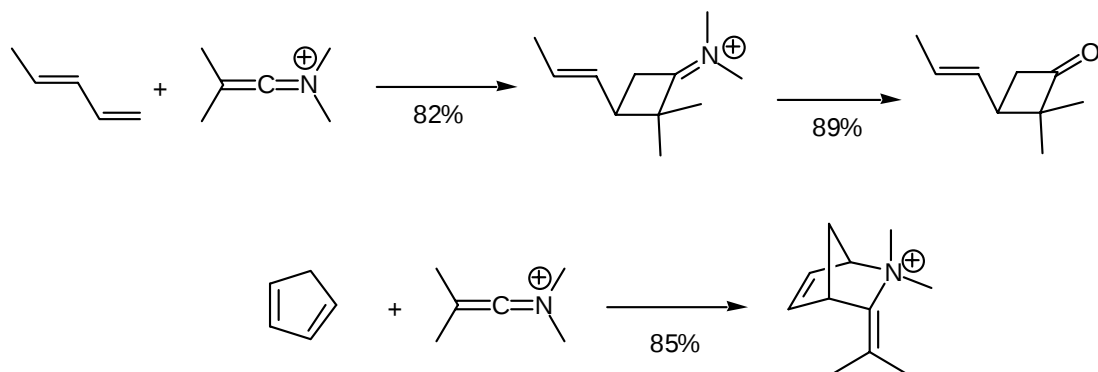


Schéma 13

La cycloaddition des sels de cétène-iminium se déroule par un mécanisme en deux étapes. Au cours de sa thèse de doctorat, J-M. Adam a réalisé des calculs *ab initio* afin de déterminer avec certitude le mécanisme de l'addition des sels de cétène-iminium aux oléfines.²¹ La première étape consiste en l'attaque électrophile de l'ion cétène-iminium sur l'oléfine et conduit à un cation cyclopropylcarbinyloxy (ou cation énamine ponté) déformé. Cet intermédiaire est ensuite transformé en cycloadduit (Schéma 14).

**Profil de réaction en phase gazeuse pour la cycloaddition du tétraméthylcétèneiminium
au cis-butène par la méthode de densité fonctionnelle (Becke3LYP/6-31G*)**

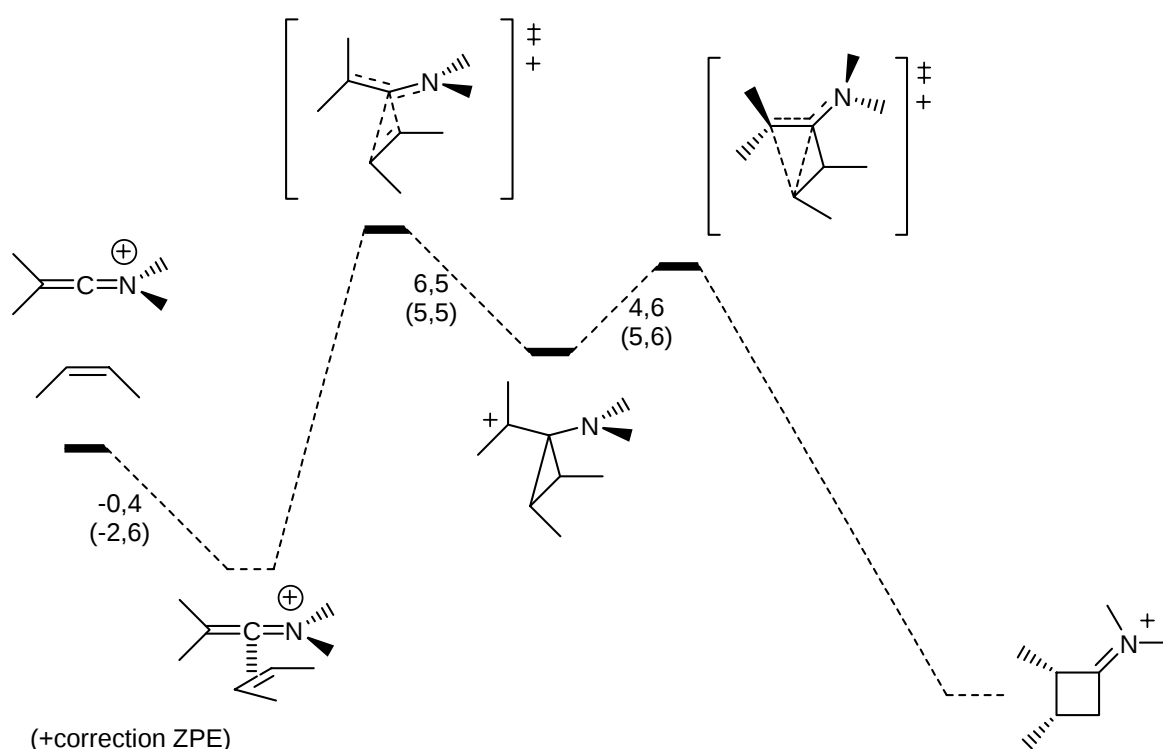
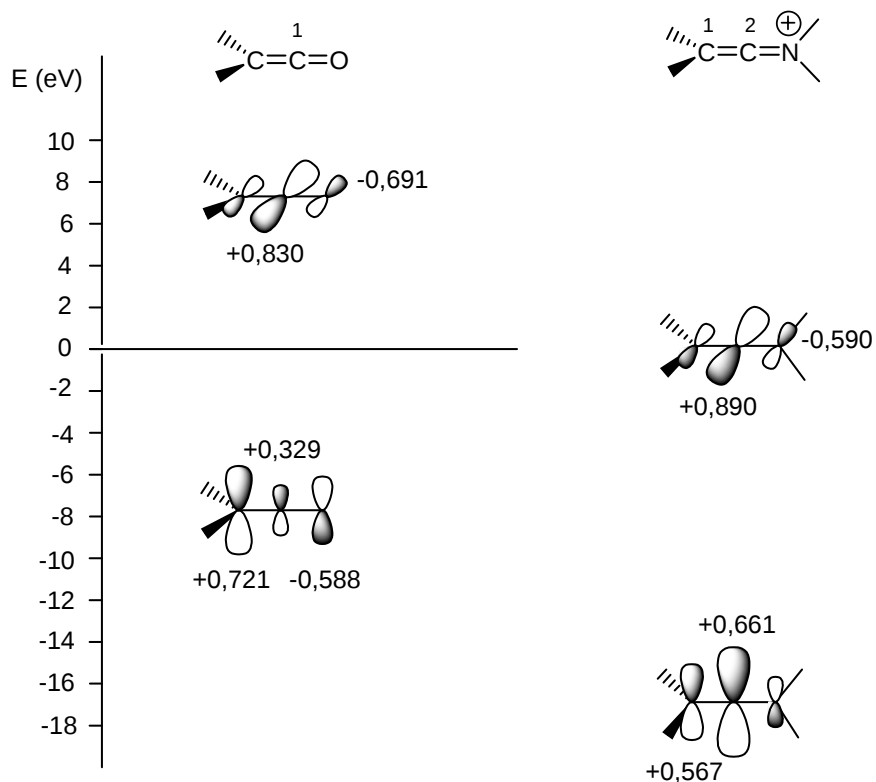


Schéma 14

Ces calculs abondent dans le sens des observations déjà faites par ses prédécesseurs.²² En effet, on ne peut pas considérer les sels de cétène-iminium comme des cétènes activés car ils possèdent une HOMO et une LUMO particulièrement basses en énergie ; ils sont donc de très bons électrophiles mais de piètres nucléophiles (Schéma 15).²³ De plus, l'absence de paire électronique libre sur l'atome d'azote rend impossible un mécanisme concerté de type « push-pull » comme dans le cas de cétènes.



Coéfficients LCAO des orbitales frontières HOMO et LUMO des cumulènes (STO-3G-RHF)

Schéma 15

La première interaction a donc lieu entre la HOMO de l'oléfine et la LUMO du cation cétène-iminium, de façon à obtenir l'intermédiaire cationique de type cyclopropylcarbinyne. La liaison C_1-C_4 ne peut se faire que si la paire libre de l'azote est en conjugaison avec les orbitales de C_1 et C_2 , ce qui nécessite une rotation de 90° autour de la liaison C_2-N . Cette rotation génère une structure énamine nucléophile qui peut s'ajouter sur le carbocation après une seconde rotation autour de la liaison C_2-C_3 . On obtient ainsi un cation cyclobutane-iminium qui est ensuite hydrolysé en cyclobutanone (Schéma 16).

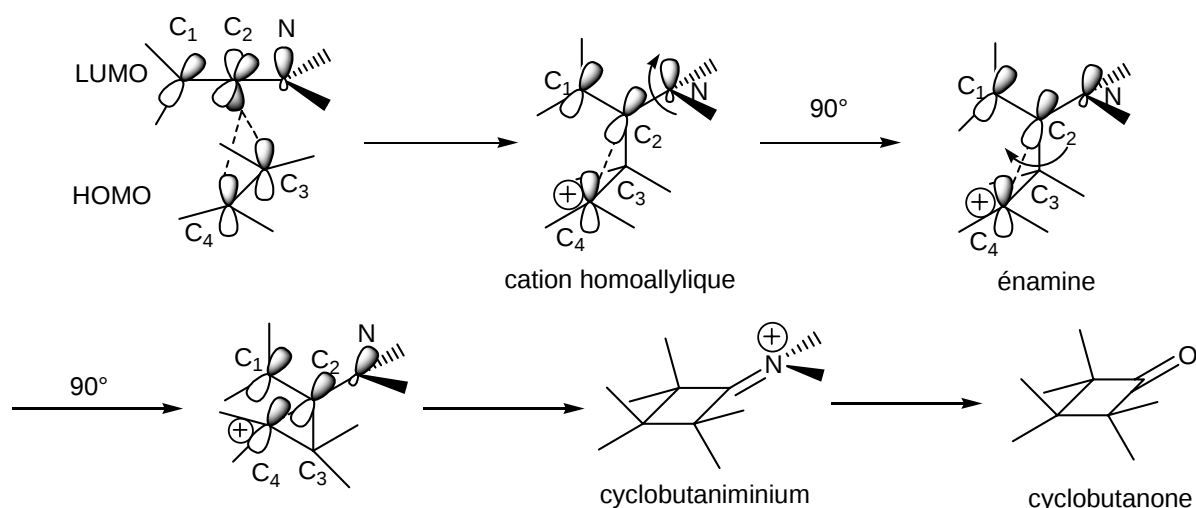


Schéma 16

Dans ce cas, la chiralité peut être introduite sur la partie électrophile de l'hétérocumulène. Plusieurs sels de cétène-iminium dérivés d'amines chirales ont été testés au sein de notre laboratoire : les composés ayant donné les meilleurs rendements et excès énantiomériques sont les sels de cétène-iminium dérivés du prolinol ou de pyrrolidines de symétrie C_2 disubstitués en position 2 et 5 (Schéma 17).²⁴

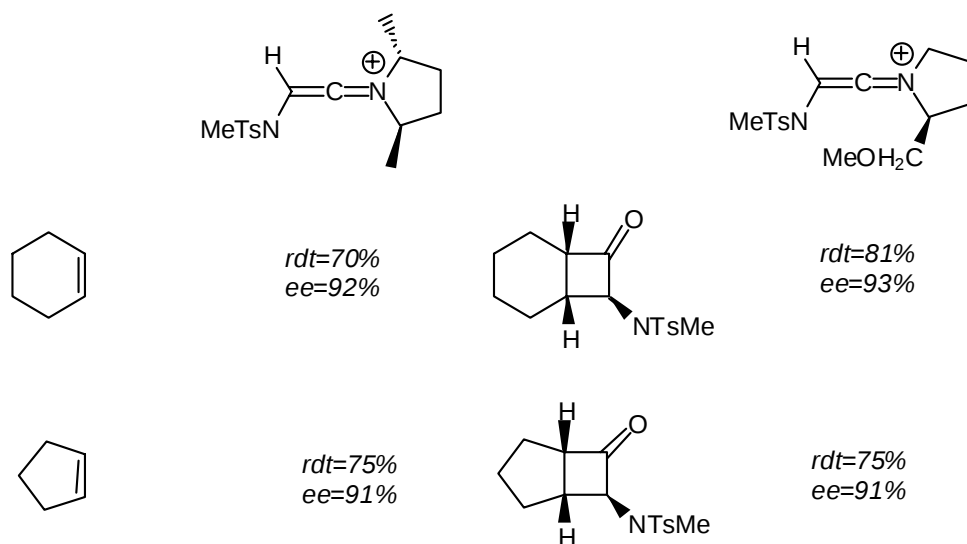
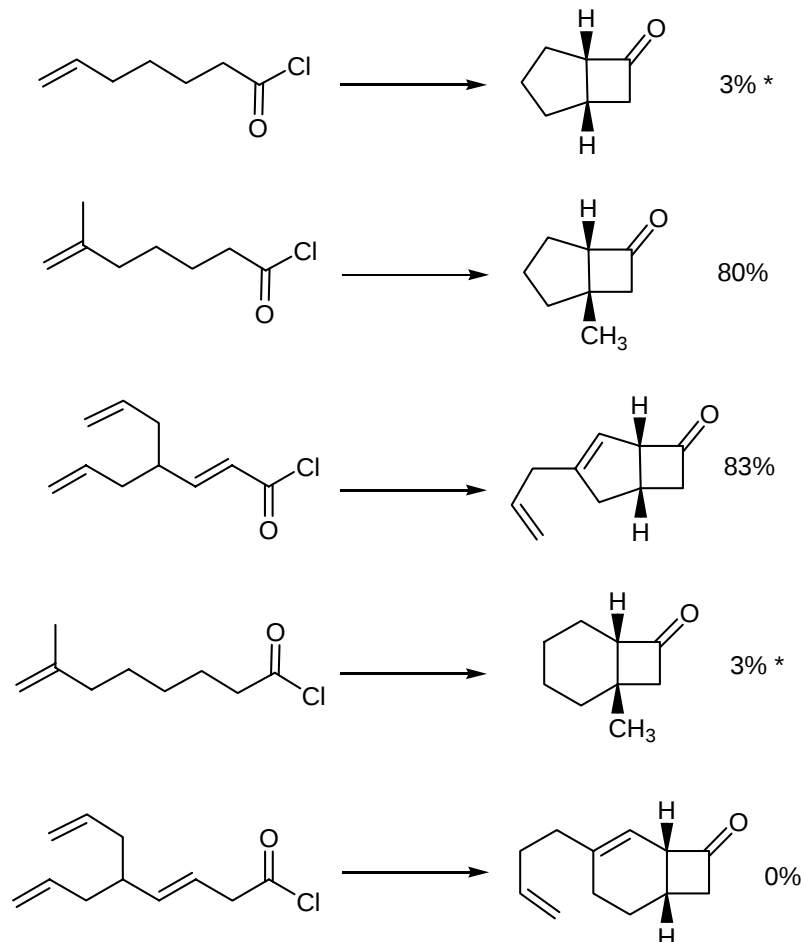


Schéma 17

1.2.2. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires.

1.2.2.1. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires des cétènes aux oléfines.

Les cycloadditions intramoléculaires sont favorisées d'un point de vue entropique, ce qui devrait limiter les réactions secondaires, notamment la polymérisation des cétènes. Toutefois, les rendements en cycloadduit sont assez faibles, sauf lors de la présence d'un substituant méthyle sur l'oléfine ou lorsqu'une conjugaison est possible avec le cétène. Les rendements diminuent néanmoins fortement lorsque la longueur de la chaîne carbonée augmente (Schéma 18).^{25, 144}



* un dimère lactonique a pu être isolé

Schéma 18

Les applications de la cycloaddition intramoléculaire de dérivés de cétènes sont donc très limitées et les sels de cétène-iminium ont très vite supplanté les dérivés cétènes.

1.2.2.2. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires de dérivés de cétène-iminium aux oléfines.

Les réactions de cycloaddition [2+2] intramoléculaires au départ de dérivés cétène-iminium conduisent aux cyclobutanones correspondantes avec de bons rendements, quelle que soit la longueur de la chaîne carbonée (Schéma 19). L'on obtient généralement les adduits avec jonction de cycle *cis*, sauf dans le cas du composé **1** qui donne uniquement l'adduit *trans*, probablement à cause d'une épimérisation dans les conditions réactionnelles. Ici encore, la régiochimie de la cycloaddition est contrôlée par les propriétés électroniques de la double liaison : l'atome de carbone le moins substitué se lie au carbone C₁ du cétène-iminium.²⁵

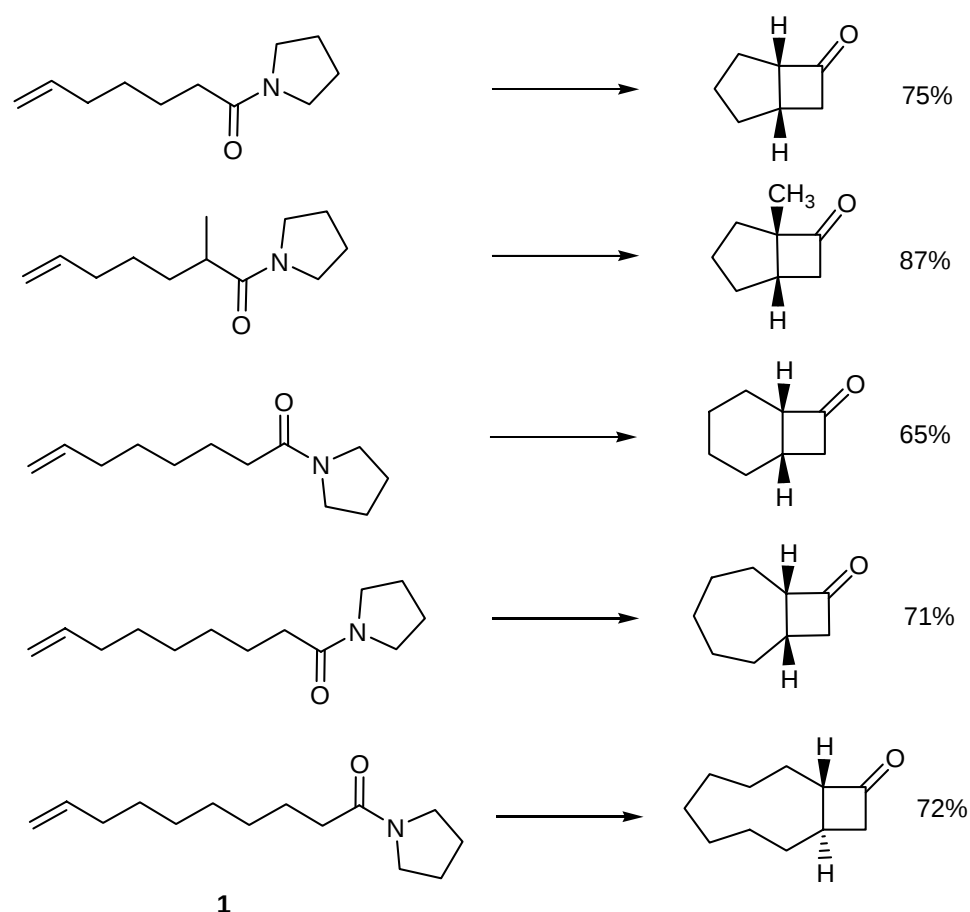


Schéma 19

Cette stratégie de cycloaddition [2+2] intramoléculaire mise au point au laboratoire permet également la synthèse d'hétérocycles fusionnés à une cyclobutanone.²⁶

1.2.2.3. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires asymétriques.

Dans ce cas, c'est avec les pyrrolidines de symétrie C_2 disubstituées en positions 2 et 5 que l'on obtient les meilleures sélectivités (Schéma 20).²⁷ En présence de substituants méthoxyméthyle sur la pyrrolidine, l'on obtient de bons excès énantiomériques, mais les rendements sont modestes, probablement à cause du trop grand encombrement stérique dû à ces substituants. Les substituants méthyles donnent les meilleurs résultats, tant au niveau rendement qu'au niveau sélectivité faciale.

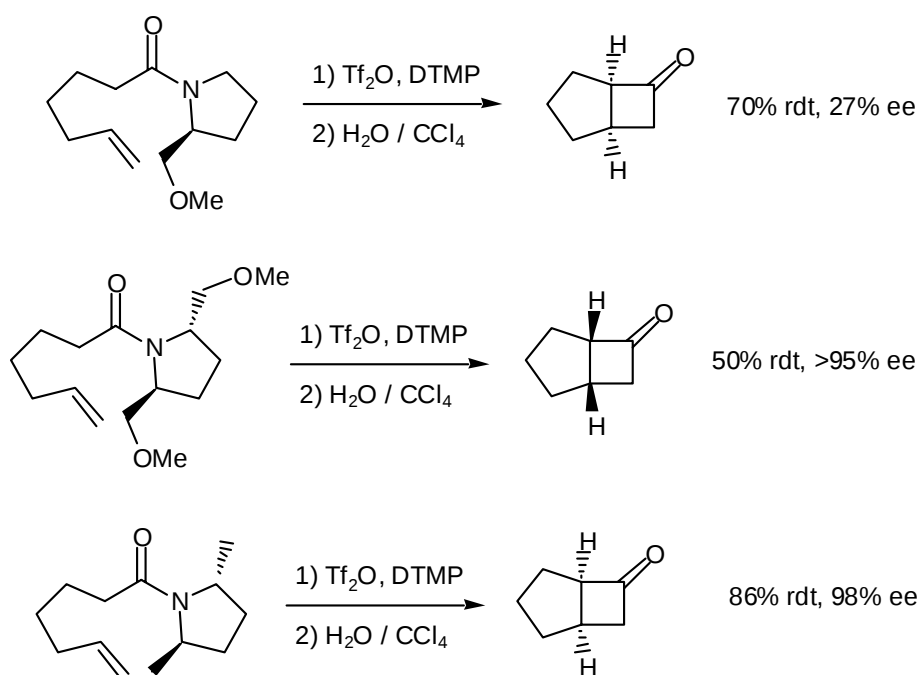


Schéma 20

1.3. Accès aux cyclobutanones bicycliques énantiomériquement pures: introduction de la stéréochimie via deux sources de chiralité

Afin d'illustrer la puissance de la méthode de cycloaddition [2+2] intramoléculaire asymétrique, notre laboratoire a appliqué cette méthode à la synthèse d'un intermédiaire avancé des prostaglandines **2** (Schéma 23). Afin de contrôler la configuration d'un maximum d'atomes de carbone dans la synthèse du précurseur **2**, D. Depré et L. Ghosez ont utilisé une stratégie faisant appel à deux étapes clés inductrices de chiralité. La première consiste en l'addition asymétrique d'un dérivé pentadiénymétal chirale sur un aldéhyde chirale²⁸, ce qui permet le contrôle de la stéréochimie en C₄; tandis que la seconde est une cycloaddition [2+2] intramoléculaire asymétrique dans laquelle la configuration en C₁ et C₆ est contrôlée par la pyrrolidine chirale (Schéma 21).

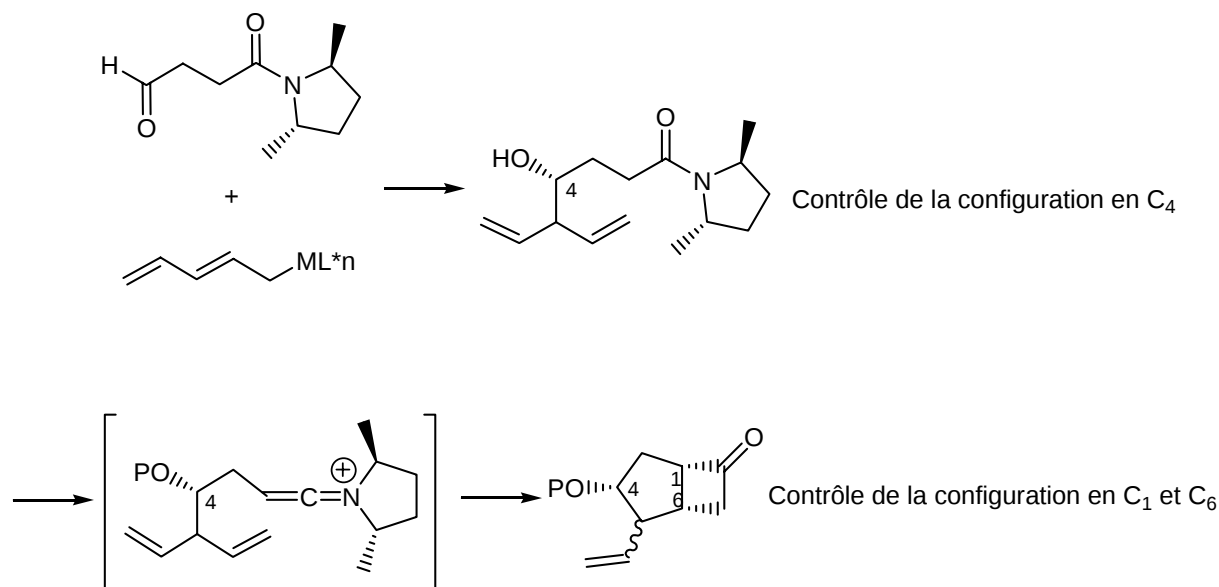


Schéma 21

Les auteurs ont étudié plus en détail la première étape de cette stratégie et ont montré qu'un pentadiényltitanate dérivé du (*R, R*)-CpTiTADDOL s'additionne sur l'aldéhyde **3** avec d'excellents rendements et excès diastéréoisomériques (Schéma 22). La sélectivité de l'étape de cycloaddition est, comme nous l'avons vu précédemment, régie par la symétrie C₂ de la pyrrolidine.

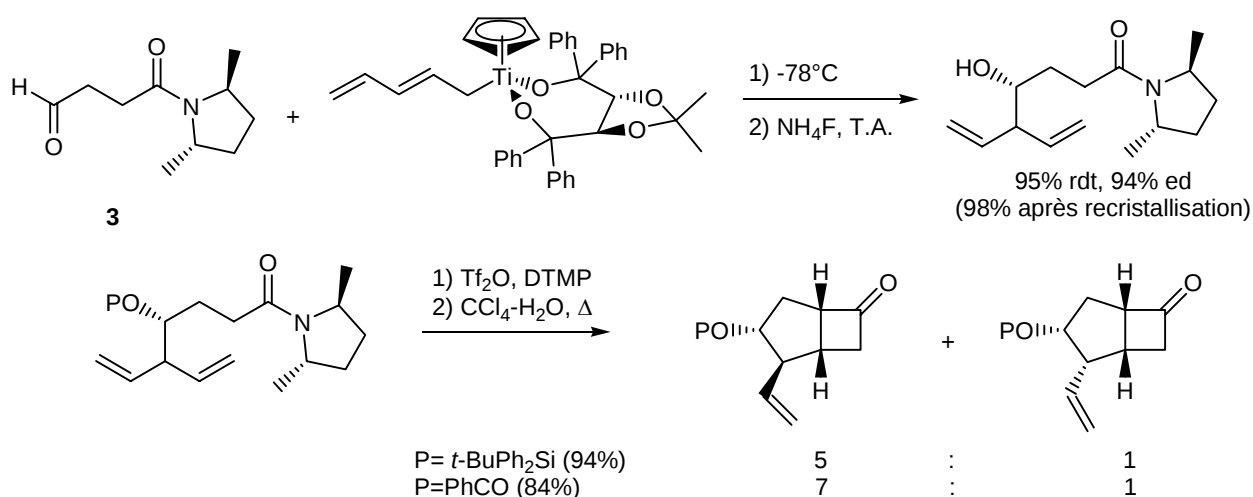


Schéma 22

L'intermédiaire **2** est ensuite obtenu par oxydation de Baeyer-Villiger de la cyclobutanone ainsi formée. Cet intermédiaire, qui possède un groupement hydroxyle protégé et un substituant vinylique, peut par la suite facilement être fonctionnalisé (Schéma 23).²⁸

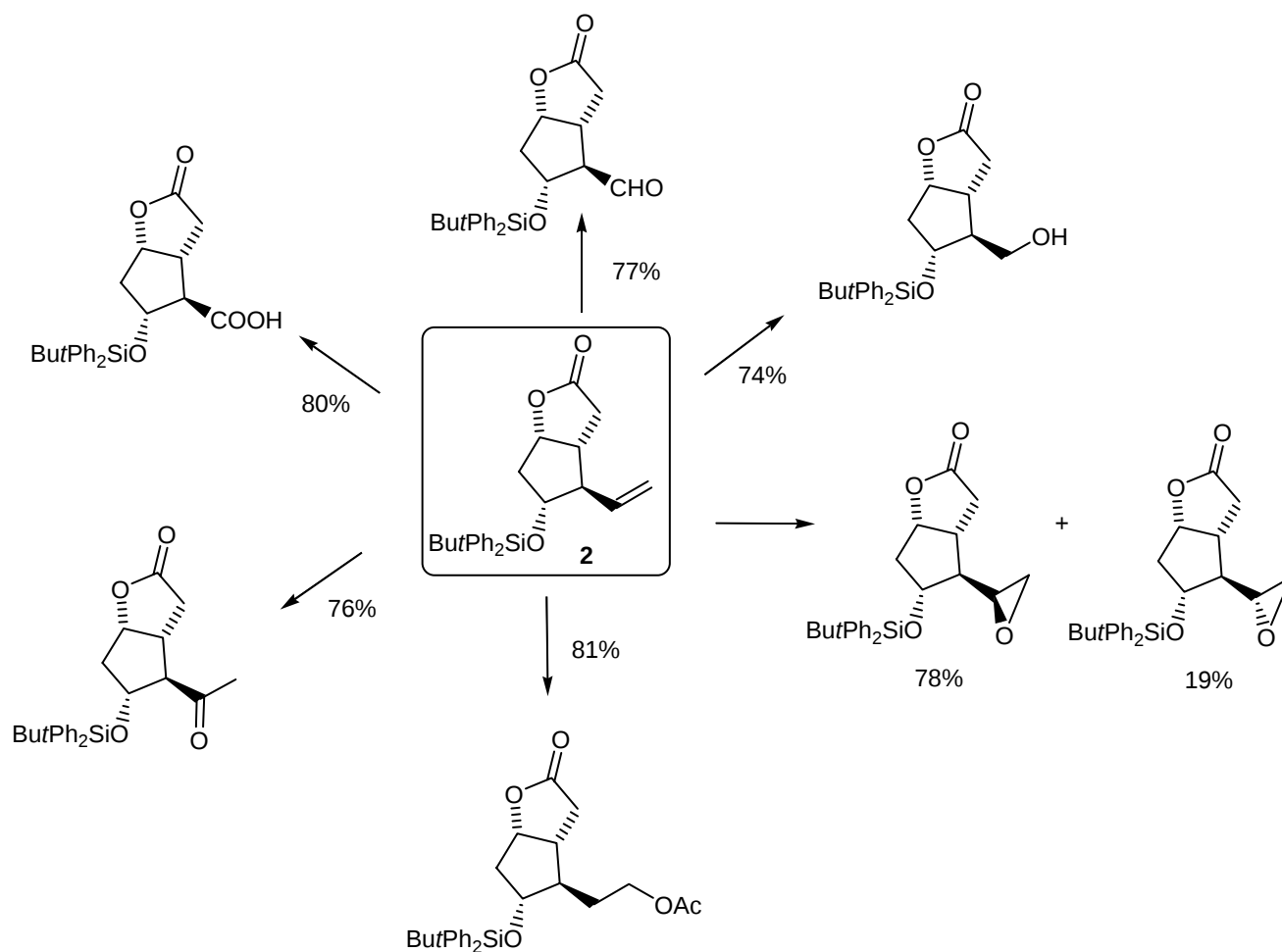


Schéma 23

Le point faible de cette stratégie réside dans l'utilisation de deux sources de chiralité différentes: les ligands chiraux de l'allylmétal et la pyrrolidine de symétrie C_2 .

Il serait intéressant de pouvoir contrôler la configuration de la jonction de cycle de façon intrinsèque, de façon à n'avoir plus qu'une seule source de chiralité.

1.4. Nouveau concept : une seule source de chiralité.

Ce nouveau concept, introduit par J-M. Adam, propose de contrôler la stéréochimie de la réaction de cycloaddition [2+2] non plus à l'aide d'une pyrrolidine chirale, mais à l'aide d'un groupement stéréodirecteur situé en position allylique (Schéma 24). Le substituant directeur étant proche des centres réactionnels, une bonne sélectivité est attendue lors de la cycloaddition [2+2].

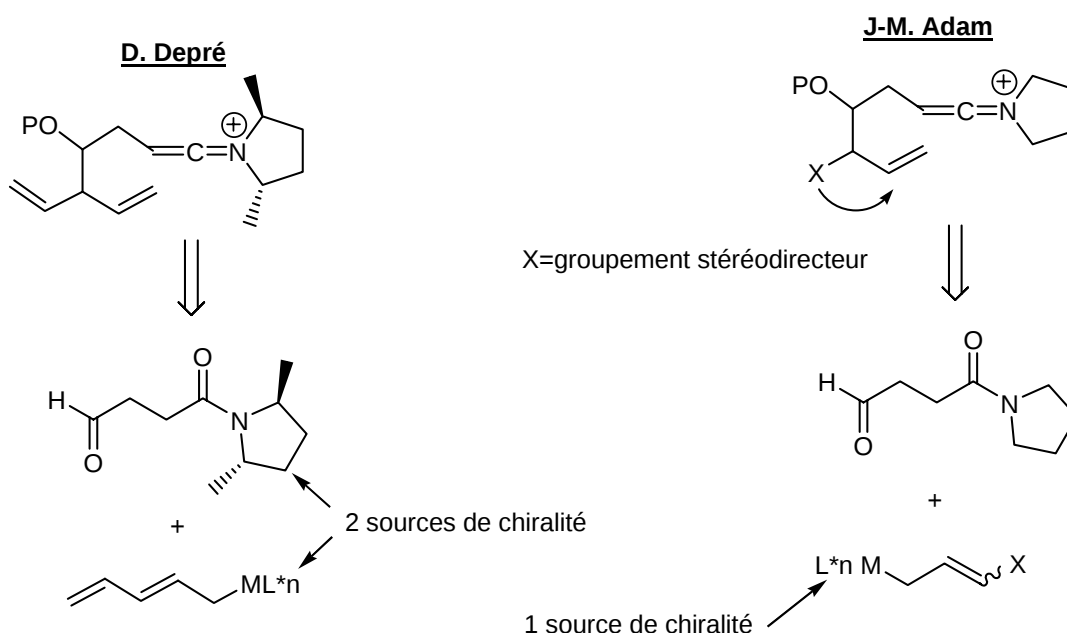


Schéma 24

J-M. Adam a tout d'abord étudié les alcools homoallyliques portant une fonction éther en position allylique. La création du centre chiral est rendue possible grâce à une réaction d'allylméttallation asymétrique. En présence d'un dérivé du camphéylborane, l'on obtient l'alcool homoallylique avec de bons rendements et des excès énantiomériques élevés (Schéma 25).²⁹

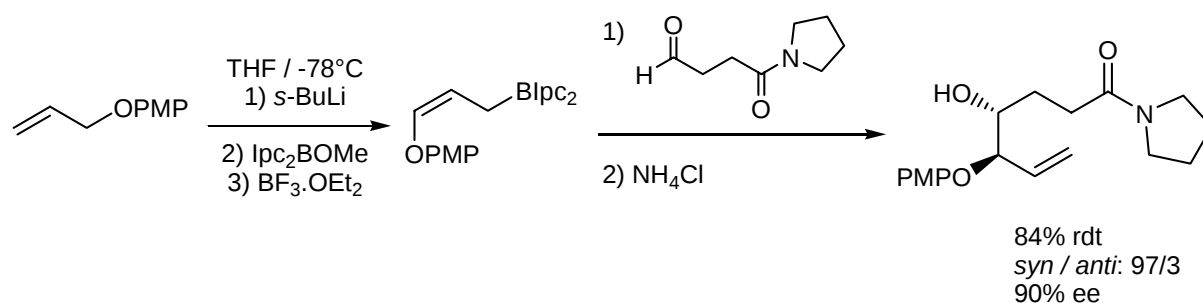


Schéma 25

Malheureusement, le groupement alcoxy ne permet pas le contrôle de la sélectivité lors de l'étape de cycloaddition (Schéma 26).

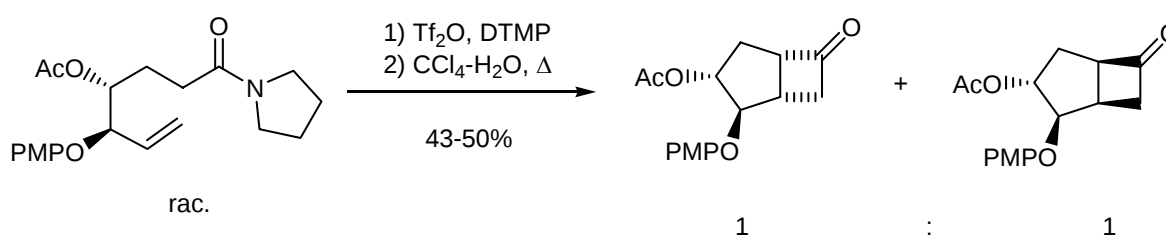
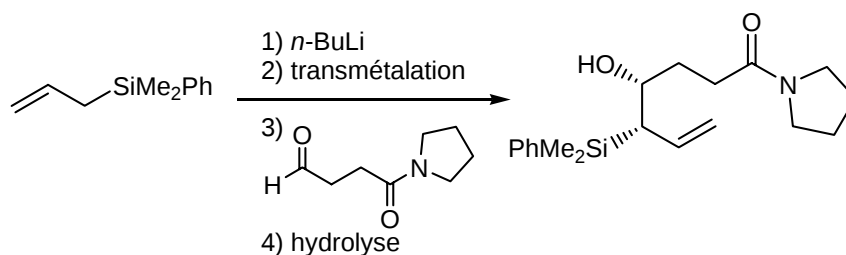


Schéma 26

Par la suite, J-M. Adam envisagea l'introduction d'un groupement silyle stéréodirecteur en position allylique sur l'amide.³⁰ Deux inducteurs de chiralité ont été testés ; les meilleurs rendements et excès énantiomériques sont obtenus en présence du (*R,R*)-CICpTiTADDOL dérivé de l'acide tartrique (Schéma 27).



Auxiliaire chiral	Hydrolyse	Rendement	de	ee
IpC ₂ BOMe + BF ₃ .OEt ₂	NH ₄ Cl	44%	99%	87%
(<i>R,R</i>)-CpTiTADDOL	NH ₄ F	70%	>98%	93%

Schéma 27

Le groupement silyle ainsi introduit active non seulement la double liaison vis-à-vis d'une attaque électrophile, mais contrôle également la sélectivité faciale de la cycloaddition (Schéma 28).

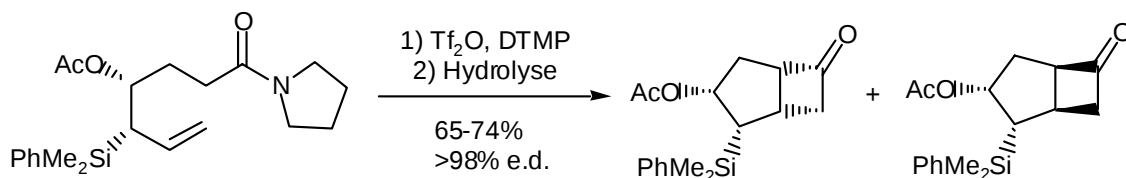


Schéma 28

En effet, si l'on considère le cation cétène-iminium modèle **6**, deux approches sont possibles d'un point de vue orbitalaire. Ces deux approches conduisent aux deux cations homoallyliques **4** et **5**. Les calculs *ab initio* du chemin réactionnel ont été réalisés et ont montré que le cation **4** est favorisé par rapport à **5** car il bénéficie d'une stabilisation grâce à l'effet β du silicium (Schéma 29).³⁰ Le cation **4** conduit, après hydrolyse, au cycloadduit *endo*.

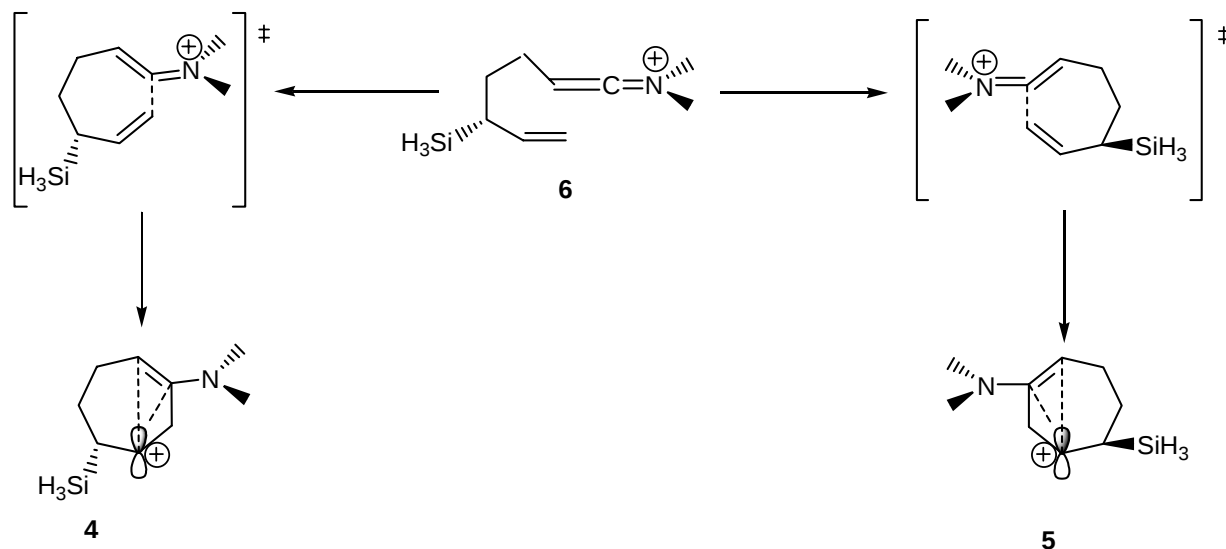


Schéma 29

La seule étape nécessitant un inducteur chiral est donc l'étape d'addition du dérivé allylsilane sur l'aldéhyde.

1.5. Objectif

Notre travail s'inscrit dans la lignée des travaux de synthèse de cyclobutanones bicycliques énantiomériquement pures *via* une stratégie allylmétallation-cycloaddition [2+2] intramoléculaire réalisés jusqu'à présent au laboratoire et vise plus particulièrement à prolonger les travaux de Dominique Depré et Jean-Michel Adam en réduisant encore le nombre de sources de chiralité de cette stratégie. Nous nous proposons en effet de développer une version asymétrique catalytique de la réaction d'allylmétallation. Nous devons donc mettre au point un catalyseur chiral qui soit capable de promouvoir l'addition asymétrique d'un dérivé d'allylsilane à un aldéhyde (Schéma 30).

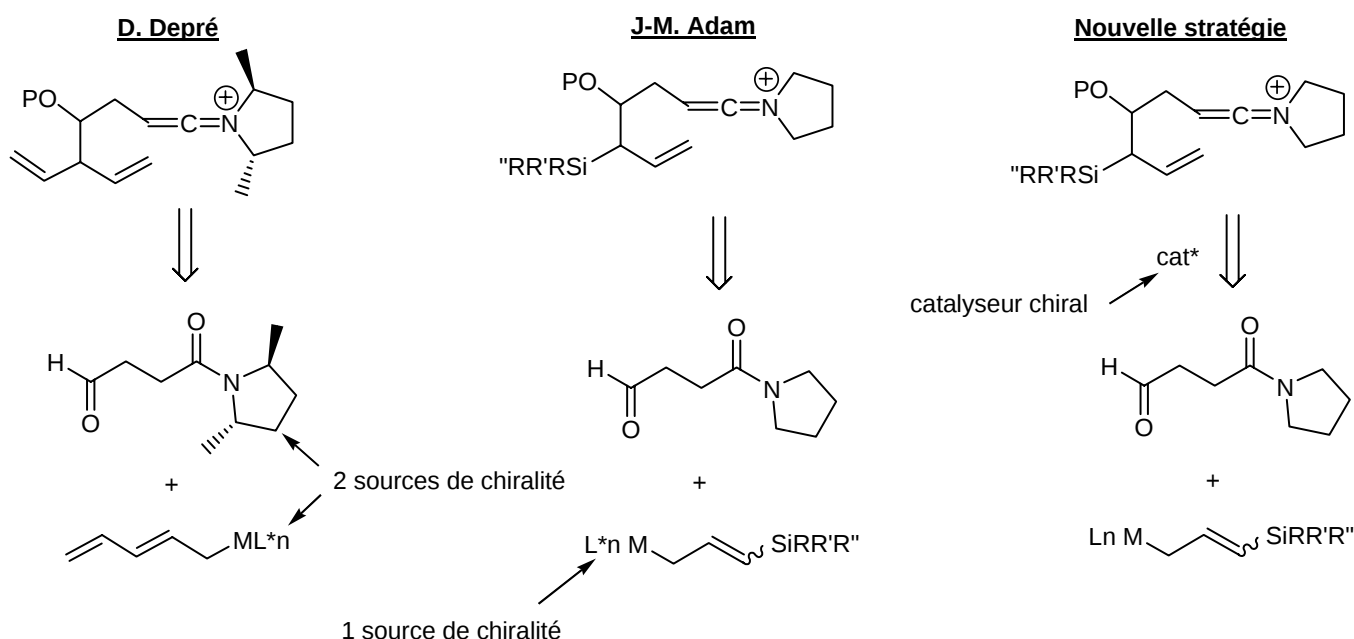


Schéma 30

Une première partie de notre travail sera consacrée au développement de cette réaction d'allylmétallation asymétrique catalytique ; nous travaillerons d'abord avec une réaction modèle sur le benzaldéhyde.

Une seconde partie de notre travail consistera en la généralisation de la méthode mise au point précédemment par J-M. Adam à la synthèse de cyclobutanones bicycliques énantiomériquement pures présentant un centre quaternaire à la jonction de cycles et à la synthèse énantiosélective d'hétérocycles fusionnés à une

cyclobutanone (Schéma 31). Diverses fonctionnalisations des cyclobutanones seront ensuite envisagées.

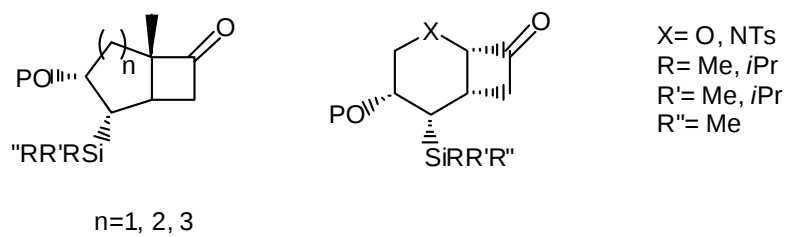


Schéma 31